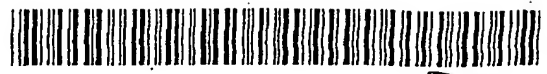


1004907780



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 43 18 519 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 43 18 519.3
㉑ Anmeldetag: 3. 6. 93
㉒ Offenlegungstag: 8. 12. 94

㉓ Int. Cl.⁵:
G 01 N 27/12
G 01 D 1/02
G 01 N 27/27
G 01 P 5/20
C 12 Q 1/00
G 01 N 27/403
// C12Q 1/42

DE 43 18 519 A 1

㉔ Anmelder:

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der
angewandten Forschung eV, 80636 München, DE

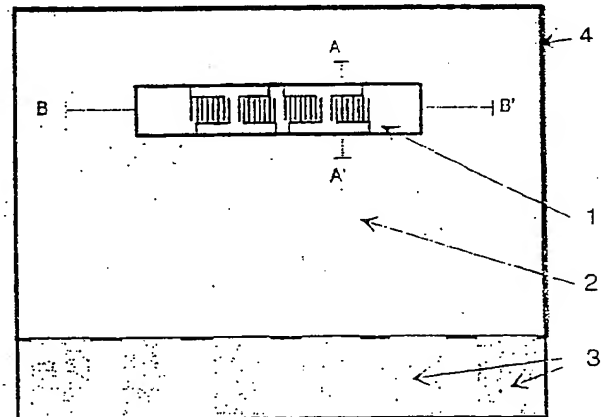
㉕ Erfinder:

Hintsche, Rainer, Dr., O-1054 Berlin, DE; Paeschke,
Manfred, Dipl.-Phys., O-1253 Basdorf, DE;
Schnakenberg, Uwe, Dipl.-Phys., 1000 Berlin, DE;
Wollenberger, Ulla, Dr., O-1100 Berlin, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉖ Elektrochemischer Sensor

㉗ Die Erfindung betrifft einen elektrochemischen Sensor mit interdigitalen Mikroelektroden (1), die Strukturbreiten im sub- μ m-Bereich aufweisen. Durch arrayförmige Anordnung zweier oder mehrerer Paare der interdigitalen Mikroelektroden auf einem Substrat (4) werden die elektrochemische Detektion von Molekülen mit hoher Nachweisempfindlichkeit ermöglicht und erweiterte Einsatzmöglichkeiten zur Erfassung chemischer Reaktionsabläufe zur Verfügung gestellt. Die Elektroden können in einem auf das Substrat aufgebrachten Mikrokanal angeordnet sein, der ein konstantes, kleines Volumen von wenigen Nanolitern aufweist. Der erfindungsgemäße elektrochemische Sensor ist zur Vielfachmessung der gleichen Molekülspezies oder auch als multisensitiver Sensor in der chemischen Analytik und Prozesskontrolle auf verschiedenen Gebieten wie Biotechnologie, Umweltschutz oder Gesundheitswesen einsetzbar.



DE 43 18 519 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 94 408 049/237

9/36

Die Erfindung betrifft einen elektrochemischen Sensor nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

Elektrochemische Sensoren mit interdigitalen (d. h. fingerartig ineinandergreifenden) Mikroelektroden sind für die chemische Analytik und Prozeßkontrolle auf verschiedenen Gebieten wie Biotechnologie, Umweltschutz, Gesundheitswesen einsetzbar. Sie weisen kleine Diffusionslängen für elektrochemisch aktive Moleküle auf, da die Abstände zwischen den einzelnen fingerartigen Elektrodenbereichen im μm - oder sub- μm -Bereich liegen.

Bisher bekannt sind elektrochemische Sensoren mit miniaturisierten planaren Elektroden mit Geometrien oberhalb von $2\text{ }\mu\text{m}$. Sie werden in Dünnschichttechnologie hergestellt und als Transduktoren zur Detektion von chemischen oder biochemischen Substanzen verwendet.

Mit Elektrodengeometrien zwischen 20 und $100\text{ }\mu\text{m}$ werden nur Detektionseigenschaften der Elektroden erreicht, wie man sie auch bei konventionellen Elektroden aus dünnen Drähten findet (vgl. M. Suda et al., Proceedings Second World Congress on Biosensors, Genf, Schweiz 1992, p. 400; J.Z.Z. Hu et al., Proceedings Fourth International Meeting on Chemical Sensors, Tokyo, Japan 1992, p. 64).

Aus L.D. Watson (Biosensors 3, 1987/88, 101—115) sind Anordnungen mit zwei parallelen und $5\text{ }\mu\text{m}$ breiten Metalldünnschichtbändern zur Leitfähigkeitsmessung bekannt.

Für die Beschreibung von Spannungsprofilen nutzten T. Matsue et al. (Anal. Chem. 62, 1990, 407—409) eine Anordnung von 16 Elektroden mit 1 mm Länge und $0,1\text{ mm}$ Breite.

Eine Anordnung von sphärischen Elektroden mit Mikrometerabmessungen in der Isolierung auf einer Metallfläche wird von B. Ross et al. (Sensors & Actuators B7, 1992, 758—762) beschrieben. Durch die elektrisch parallel miteinander verbundenen Mikroelektroden entsteht dabei nur ein Meßsignal bei voltammetrischen und chronoamperometrischen Messungen.

I. Fritsch-Faules et al. (Anal. Chem. 64, 1992, 1118—1127) verwenden eine Anordnung mit $4\text{ }\mu\text{m}$ breiten und $8\text{ }\mu\text{m}$ voneinander entfernten Elektroden für die Bestimmung von Konzentrationsprofilen von Redoxzentren in Polymerfilmen.

Ein elektrochemischer Sensor mit einem Paar interdigitaler Mikroelektroden ist aus O. Niwa et al. (Anal. Chem. 62, 1990, 447—452) bekannt. An den Mikroelektroden dieses Sensors mit Strukturbreiten zwischen $0,75$ und $10\text{ }\mu\text{m}$ wurden erstmals Verstärkungseffekte durch elektrochemisches Rezyklisieren von reversiblen Redoxmolekülen aufgezeigt.

Alle beschriebenen Elektroden wurden jeweils in stationären Meßverfahren eingesetzt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen elektrochemischen Sensor anzugeben, der die elektrochemische Detektion von Molekülen mit höherer Nachweisempfindlichkeit ermöglicht und erweiterte Einsatzmöglichkeiten zur Erfassung chemischer Reaktionsabläufe bietet.

Die erfindungsgemäße Lösung dieser Aufgabe ist in Anspruch 1 angegeben. Weiterbildungen und besondere Ausgestaltungen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Erfindungsgemäß weist der elektrochemische Sensor nach Anspruch 1 zwei oder mehr Paare interdigitaler Mikroelektroden mit Strukturbreiten unter $1\text{ }\mu\text{m}$ auf,

die als Mikroelektrodenarray auf einem Substrat angeordnet sind. Vorzugsweise wird ein planares Substrat aus Glas, Saphir, Silizium oder Polymeren verwendet, wobei die Elektroden in Planartechnologie aufgebracht werden. Durch die Feinstrukturierung der Elektroden wird erreicht, daß die Abstände zwischen den interdigitalen, d. h. fingerartig angeordneten Mikroelektroden (z. B. Abstände von ca. 700 nm) klein werden gegenüber den Entfernungen, die nachzuweisende Moleküle während der Meßzeit zurücklegen. Dies ermöglicht es, das gleiche Molekül mehrfach elektrochemisch zu erfassen, z. B. es wiederholt zu oxidieren und zu reduzieren, bevor es aus dem Elektrodenbereich wegdiffundiert ist.

Auf diese Weise erreicht man besonders vorteilhafte Verstärkungseffekte. Die mehrfache Anordnung dieserart feinstrukturierter Elektrodenpaare führt in vorteilhafter Weise zur Multiplikation des eben beschriebenen Verstärkungseffektes, indem mit geeigneter Multielektrodenmeßtechnik (z. B. mit einem rechnergestützten Multipotentiometer) sowohl simultane Messungen als auch die Wiedererfassung von Molekülspezies, die vorher an einem benachbarten interdigitalen Mikroelektrodenpaar erzeugt wurden, realisiert werden. Simultane Messung und Wiedererfassung führen zu einer signifikanten Verbesserung der analytischen Nachweisempfindlichkeit.

Zusätzliche vorteilhafte Einsatzmöglichkeiten des erfindungsgemäßen Sensors sind weiter unten beschrieben.

Die Mikroelektroden bestehen gemäß Anspruch 2 vorzugsweise aus dünnen Schichten von Edelmetallen und/oder potentialbildenden Metalloxiden (z. B. Silber-Silberhalogenid) oder Metallsalzen. Diese dünnen Schichten sind als Dünnschichtelektroden so in die Substratoberfläche eingelegt bzw. eingegraben, daß eine Planarisierung der Oberfläche und gleichzeitig eine mechanische Stabilisierung der Elektroden erreicht wird. Durch die Planarisierung wird die Diffusionscharakteristik zwischen zwei benachbarten Elektroden optimiert.

Eine besonders vorteilhafte Weiterbildung des erfindungsgemäßen Sensors besteht nach Anspruch 3 darin, daß sich die aktiven Flächen der Mikroelektroden in einem Mikrokanal mit Zu- und Abflußöffnung befinden, der auf das Substrat aufgebracht ist. Der Mikrokanal kann z. B. ein Kanal oder Graben aus geätztem oder laserstrukturiertem Silizium oder Polymeren sein, der auf das Substrat aufgeklebt oder gebondet ist. Das gesamte Mikroelektrodenarray ist somit in einem definierten und konstanten Raum geringen Volumens, dem erfindungsgemäßen Mikrokanal, angeordnet. Der besondere Vorteil dieser Anordnung ergibt sich aus dem konstanten und kleinen Volumen von wenigen Nanolitern, das die Mikroelektroden umgibt und hochempfindlich kleinste Veränderungen der zu untersuchenden Substanz zu messen gestattet. Bei in Kanalrichtung in Reihe angeordneten interdigitalen Mikroelektrodenpaaren (die fingerartigen Elektrodenbereiche sind senkrecht zur Kanalrichtung angeordnet) ergibt sich die Möglichkeit, gleichzeitig oder zeitversetzt an verschiedenen Stellen des Mikrokanals zu messen.

Als besondere Ausgestaltung ist nach Anspruch 4 der Mikrokanal als mechanisches Hilfsmittel zur Immobilisierung oder Rückhaltung von chemischen oder biochemischen Komponenten ausgebildet, indem z. B. durch schräge oder überstehende Kanalwände Polymerfilme mit immobilisierten Biokomponenten fixiert werden können. Durch siliziumgeätzte Gitter gelingt auch die Retention von chemisch beladenen Mikrokugeln, wobei

der Mikrokanal in diesem Fall als Reaktorgefäß dient.

Nach Anspruch 5 sind auf dem Substrat zusätzlich zu den Mikroelektrodenarrays, z. B. als umgebende Fläche, weitere flächige Elektroden als Arbeits- oder Bezugselektroden angeordnet.

Eine Weiterbildung des erfindungsgemäßen elektrochemischen Sensors ist in Anspruch 6 angegeben. Die Weiterbildung betrifft die flüssigkeitsresistente Isolation der Leiterbahnen, die die Mikroelektroden mit Kontaktflächen am Rand des Substrats verbinden, durch eine isolierende Schicht, vorzugsweise aus Siliziumoxid, Siliziumnitrid oder Photolacken. Die isolierende Schicht ist so aufgebracht, daß die aktiven Flächen der Mikroelektroden für das analytische Medium und die Kontaktflächen für elektrische Kontaktierungen zugänglich bleiben.

Der erfindungsgemäße elektrochemische Sensor hat eine Vielzahl von Einsatzmöglichkeiten. So läßt er sich z. B. zur simultanen Vielfachmessung der gleichen Molekülspezies einsetzen. Wie in Anspruch 7 dargelegt, können durch Vielfachmessung des gleichen Meßeffektes mit der Mehrfachanordnung der interdigitalen Mikroelektroden die amperometrischen, potentiometrischen oder impedimetrischen Meßeffekte an den einzelnen Mikroelektroden ausgemittelt werden. Jeder Meßeffekt wird entsprechend der Zahl n der Mikroelektroden n -fach gemessen und somit gemäß der Quadratwurzel aus n das Signal-Rauschverhältnis bzw. die Empfindlichkeit der Gesamtmessung verbessert.

Eine weitere Verwendungsmöglichkeit des erfindungsgemäßen Sensors besteht gemäß Anspruch 8 in der gleichzeitigen oder zeitversetzten Detektion unterschiedlicher elektrochemischer Reaktionen oder zur Detektion des zeitlichen Verlaufs der gleichen oder unterschiedlicher elektrochemischer Reaktionen. Durch gleichzeitiges oder zeitversetztes Anlegen unterschiedlicher Potentiale an die einzelnen Mikroelektroden können verschiedene elektrochemische Prozesse, die an den jeweiligen Elektroden ablaufen, gleichzeitig oder zeitversetzt detektiert werden. Zeitversetzte Applikation der Potentiale an räumlich eng benachbarten Mikroelektroden bietet außerdem die vorteilhafte Möglichkeit, schnelle Reaktionen zeitlich verfolgen zu können. Das Meßverfahren der Pulsplatarographie kann durch zeitlich alternierendes Anlegen der Potentiale an die Mikroelektroden ebenfalls angewendet werden.

Nach Anspruch 9 läßt sich der erfindungsgemäße Sensor zur Messung der Strömungsgeschwindigkeit einer analytischen Probe, der zeitlichen Probenveränderung oder von Durchmischungseffekten der Probe verwenden, indem elektrochemisch aktive Moleküle der Probe an verschiedenen Elektroden durch örtlich und/oder zeitlich versetzte Detektion gemessen werden. Ein wesentlicher Vorteil ergibt sich bei der Messung, wenn die Mikroelektroden in einem Mikrokanal gemäß Anspruch 3 mit definiertem und konstantem Volumen angeordnet sind. Vorteilhaft wird dabei an einer Elektrode eine Spezies erzeugt und an einer anderen strömungsabhängig gemessen. Durch das konstante Volumen können bei gestopptem Fluß auch die Probenveränderung mit der Zeit oder Durchmischungseffekte verfolgt werden.

Eine vorteilhafte Verwendung des erfindungsgemäßen Sensors besteht nach Anspruch 10 darin, die Aktivität von Enzymen, die bei Einsatz geeigneter Enzymsubstrate die Freisetzung eines elektrochemisch reversiblen Produktes katalysieren, mit hoher Empfindlichkeit nachzuweisen, indem eine Mikroelektrode eines interdi-

gitalen Mikroelektrodenpaares so polarisiert wird, daß das reduzierte Reaktionsprodukt oxidiert wird, und die andere Mikroelektrode des gleichen interdigitalen Mikroelektrodenpaares so polarisiert wird, daß das oxidierte Reaktionsprodukt reduziert wird. Damit kann die Freisetzung reversibel oxidierbarer und reduzierbarer Produkte, insbesondere hydrolytischer Enzymreaktionen, sehr empfindlich durch die mehrfache Umsetzung des Produktes der Enzymreaktion detektiert werden. Dieser Einsatz des erfindungsgemäßen Sensors erlaubt die Bestimmung von Enzymsubstraten mit hoher Empfindlichkeit und ist für den hochempfindlichen Nachweis von Enzymen geeignet.

Das Enzym kann z. B. auch selbst Analyt sein oder als Marker in Immunotests oder DNA-Hybridisierungsmethoden dienen. Hierbei werden das oder die Enzyme in gelöster Form extern inkubiert oder dem Elektrodenraum (z. B. Mikrokanal) zugeführt oder sind bereits immobilisiert im Mikroreaktionsraum angeordnet.

Die erfindungsgemäße Anordnung wird im folgenden anhand der Ausführungsbeispiele und der Zeichnungen näher erläutert.

Dabei zeigen:

Fig. 1 schematisch ein Beispiel des elektrochemischen Sensors,

Fig. 2 schematisch einen Querschnitt (A-A') und einen Längsschnitt (B-B') durch die Elektrodenanordnung des elektrochemischen Sensors aus Fig. 1 mit aufgebrachtem Mikrokanal (in Fig. 1 nicht gezeigt),

Fig. 3 Meßkurven der Oxidation von Ferrocyamid, und

Fig. 4 Meßkurven des Nachweises von p-Aminophenol.

Ein Ausführungsbeispiel für den erfindungsgemäßen elektrochemischen Sensor ist in Fig. 1 gezeigt. Die interdigitalen Mikroelektroden 1 sind hier paarweise in einer Reihe auf einem planaren Silizium-Chip 4 angeordnet. Die Leiterbahnen von den Mikroelektroden 1 zu den elektrischen Kontaktflächen 3 sind durch eine isolierende Schicht 2 abgedeckt.

Ein Querschnitt entlang der Achse A-A' und ein Längsschnitt entlang der Achse B-B' aus Fig. 1 ist in Fig. 2 mit aufgesetztem Mikrokanal gezeigt. Der Mikrokanal besteht in diesem Beispiel aus einem Silizium-Chip 5 mit anisotrop geätztem Graben, der auf den die Mikroelektroden 1 enthaltenden Silizium-Chip 4 aufgeklebt ist. Zwischen den beiden Silizium-Chips 4 und 5 befindet sich die Kleb- bzw. Dichtungsschicht 6. Zu- und Abflußöffnung 7 des Mikrokanals sind im Längsschnitt zu erkennen.

Fig. 3 zeigt mit dem erfindungsgemäßen Sensor aufgenommene Meßkurven der Oxidation von Ferrocyamid. Die einzelnen Maxima ergeben sich nach Zugabe von 62, 124, 250 und 500 $\mu\text{mol/l}$ Ferrocyamid. Dargestellt sind die simultan erfaßten Meßkurven ($I(t)$) jeder einzelnen von vier Mikroelektroden (el. 1, el. 2, el. 3, el. 4), die Meßkurve der Parallelschaltung der vier Elektroden (parallel el. 1-4) und die ausgemittelte Meßkurve aus der Simultanmessung mit den vier Elektroden (average el. 1-4). Das geringere Signal-Rauschverhältnis bei der mit dem erfindungsgemäßen Sensor möglichen simultanen Vielfachmessung ist deutlich zu erkennen.

Der Verstärkungseffekt der interdigitalen Mikroelektrodenanordnung ist in Fig. 4 am Beispiel von Meßkurven ($I(t)$) des Nachweises von p-Aminophenol mit wiederholter Oxidation/Reduktion an einem interdigitalen Mikroelektrodenpaar (A(Ox) und A'(Red)) dargestellt. Zum Vergleich dazu ist eine Meßkurve (B(Ox)) gezeigt,

die bei konventioneller Oxidation (zweite Elektrode ohne Funktion) am gleichen Elektrodenpaar gemessen wurde. (a, b: jeweils Zugabe von 50 $\mu\text{mol/l}$ p-Aminophenol). Die deutlichen Unterschiede in der Signalhöhe zeigen den Vorteil der interdigitalen Mikroelektrodenanordnung.

Im folgenden werden zwei Ausführungsbeispiele zur Verwendung des erfindungsgemäßen elektrochemischen Sensors angegeben.

Das erste Ausführungsbeispiel betrifft die empfindliche Bestimmung der Aktivität von alkalischer Phosphatase. Der in den Fig. 1 und 2 gezeigte elektrochemische Sensor wird in ein Fließsystem eingesetzt. Mit einem Multipotentiostaten wird eine Elektrode eines interdigitalen Elektrodenpaares gegenüber einer Silber/Silberchlorid (gesättigte KCl) – Referenzelektrode (im Abfluß positioniert) auf 250 mV polarisiert. An die jeweils andere Elektrode des Elektrodenpaares wird ein Potential von -50 mV angelegt. In gleicher Weise werden an alle anderen Elektrodenpaare des interdigitalen Mikroelektrodenarrays unabhängig voneinander die entsprechenden anodischen oder kathodischen Potentiale gelegt. Die Meßlösung, bestehend aus 0,1 mol/l Phosphatpufferlösung (pH 7,0) mit 0,1 mol/l KCl, wird mit 0,8 ml/min Fließgeschwindigkeit durch die Elektrodenmikrokammer (Mikrokanal) geführt. Die Grundströme jeder Elektrode werden simultan aber unabhängig voneinander abgeleitet. Nach Injektion von 1 $\mu\text{mol/l}$ p-Aminophenol werden an jeder einzelnen Anode die Erhöhung der Oxidationsströme und an jeder einzelnen Kathode die Veränderung der Reduktionsströme registriert (zum Vergleich siehe Fig. 1). Die Meßdaten werden rechnerisch zu rauschverminderten gemittelten Meßsignalen verarbeitet. Durch Registrierung und Verarbeitung der Stromänderung nach Injektion von 2, 5 und 10 $\mu\text{mol/l}$ p-Aminophenol wird eine Eichkurve erstellt. Gleichzeitig werden in externen temperierten Meßgefäßen Proben mit alkalischer Phosphatase mit 5 mmol/l p-Aminophenylphosphat in 1 mol/l Diethanolamin-Puffer (pH 9,8; mit 0,5 mmol/l MgCl_2 , 37°C) inkubiert. Nach 1 Minute Inkubationszeit werden 100 μl der Reaktionslösung in den fließenden Puffer der Meßanordnung injiziert. Die Veränderung der amperometrischen Elektrodensignale wird wie oben beschrieben einzeln abgeleitet und verarbeitet. Die Enzymaktivität der Meßprobe, definiert als Bildungsgeschwindigkeit von p-Aminophenol aus p-Aminophenylphosphat (1 U = 1 $\mu\text{mol/min}$), wird mit Hilfe der zuvor erstellten Eichkurve berechnet.

Im zweiten Ausführungsbeispiel wird die Aktivität von alkalischer Phosphatase, die auf einem mikrodispersen Träger immobilisiert ist, mit der im vorhergehenden Ausführungsbeispiel beschriebenen Meßanordnung bestimmt. Die Träger werden dazu in der beschriebenen Mikrokammer durch ein geätztes Siliziumgitter zurückgehalten. Nach der p-Aminophenylphosphat-Zugabe erfolgt die Registrierung der Bildung von p-Aminophenol. Die Messung, Eichung und Auswertung erfolgt analog zum vorhergehenden Ausführungsbeispiel.

Patentansprüche

1. Elektrochemischer Sensor mit interdigitalen Mikroelektroden (1), die Strukturbreiten im sub- μm -Bereich aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß auf einem Substrat (4) zwei oder mehr Paare der interdigitalen Mikroelektroden (1) als Mikroelektrodenarray angeordnet sind.

2. Elektrochemischer Sensor nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroelektroden aus dünnen Schichten von Edelmetallen und/oder potentialbildenden Metalloxiden oder Metallsalzen bestehen, die so in die Substratoberfläche eingegraben sind, daß sich eine ebene Oberfläche ergibt.

3. Elektrochemischer Sensor nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sich die aktiven Flächen der Mikroelektroden in einem Mikrokanal mit Zu- und Abflußöffnung befinden, der auf das Substrat aufgebracht ist.

4. Elektrochemischer Sensor nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikrokanal so ausgebildet ist, daß er als mechanisches Hilfsmittel für die Immobilisierung von chemisch oder biologisch aktiven Substanzen genutzt werden kann.

5. Elektrochemischer Sensor nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß auf dem Substrat zusätzlich weitere flächige Elektroden als Arbeits- oder Bezugselektroden angeordnet sind.

6. Elektrochemischer Sensor nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Leiterbahnen, die von den Mikroelektroden zu Kontaktflächen führen, durch eine isolierende Schicht, vorzugsweise aus Siliziumoxid oder Siliziumnitrid oder Photolacken, so bedeckt sind, daß nur die aktiven Mikroelektrodenflächen für analytische Medien und die Kontaktflächen für elektrische Kontaktierungen offen zugänglich sind.

7. Verwendung des elektrochemischen Sensors nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Vielfachmessung des gleichen Meßeffektes, wobei die Mehrfachanordnung der interdigitalen Mikroelektroden zur Ausmittelung der amperometrischen, potentiometrischen oder impedimetrischen Meßeffekte an den einzelnen Mikroelektroden genutzt wird.

8. Verwendung des elektrochemischen Sensors nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur gleichzeitigen oder zeitversetzten Detektion unterschiedlicher elektrochemischer Reaktionen oder zur Detektion des zeitlichen Verlaufs der gleichen oder unterschiedlicher elektrochemischer Reaktionen, indem an die einzelnen Mikroelektroden gleichzeitig oder zeitversetzt und/oder zeitlich alternierend unterschiedliche Potentiale angelegt werden.

9. Verwendung des elektrochemischen Sensors nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Messung der Strömungsgeschwindigkeit einer analytischen Probe, der zeitlichen Probenveränderung oder von Durchmischungseffekten, indem elektrochemisch aktive Moleküle der Probe an verschiedenen Elektroden durch örtlich und/oder zeitlich versetzte Detektion gemessen werden.

10. Verwendung des elektrochemischen Sensors nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zum Nachweis der Aktivität von Enzymen mit hoher Empfindlichkeit, die bei Einsatz geeigneter Enzymsubstrate die Freisetzung eines elektrochemisch reversiblen Produktes katalysieren, indem eine Mikroelektrode eines interdigitalen Mikroelektrodenpaares so polarisiert wird, daß das reduzierte Reaktionsprodukt oxidiert wird, und die andere Mikroelektrode des gleichen interdigitalen Mikroelektrodenpaares so polarisiert wird, daß das oxidierte Reaktionsprodukt reduziert wird.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

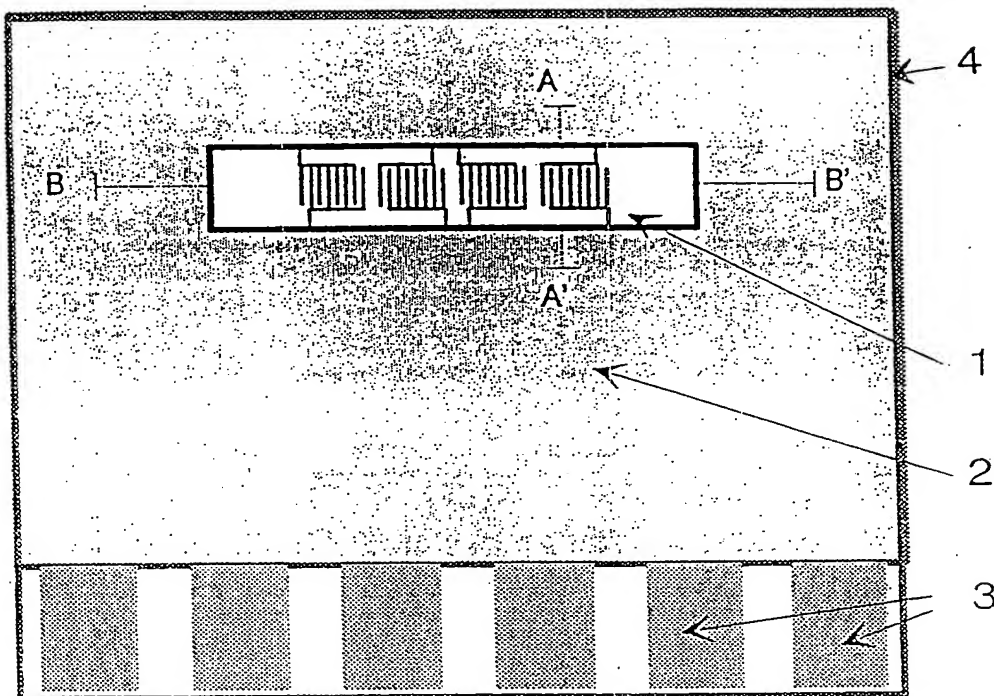
50

55

60

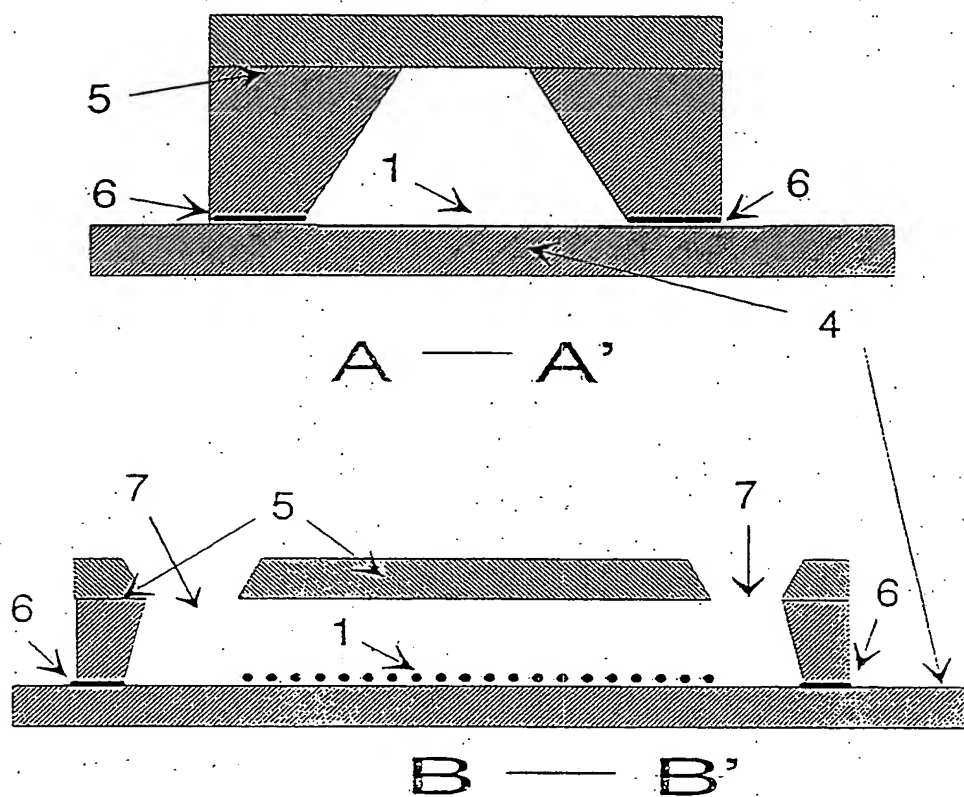
65

- Leerseite -



NEST AVAILABLE COPY

Fig.1



BEST AVAILABLE COPY

Fig.2

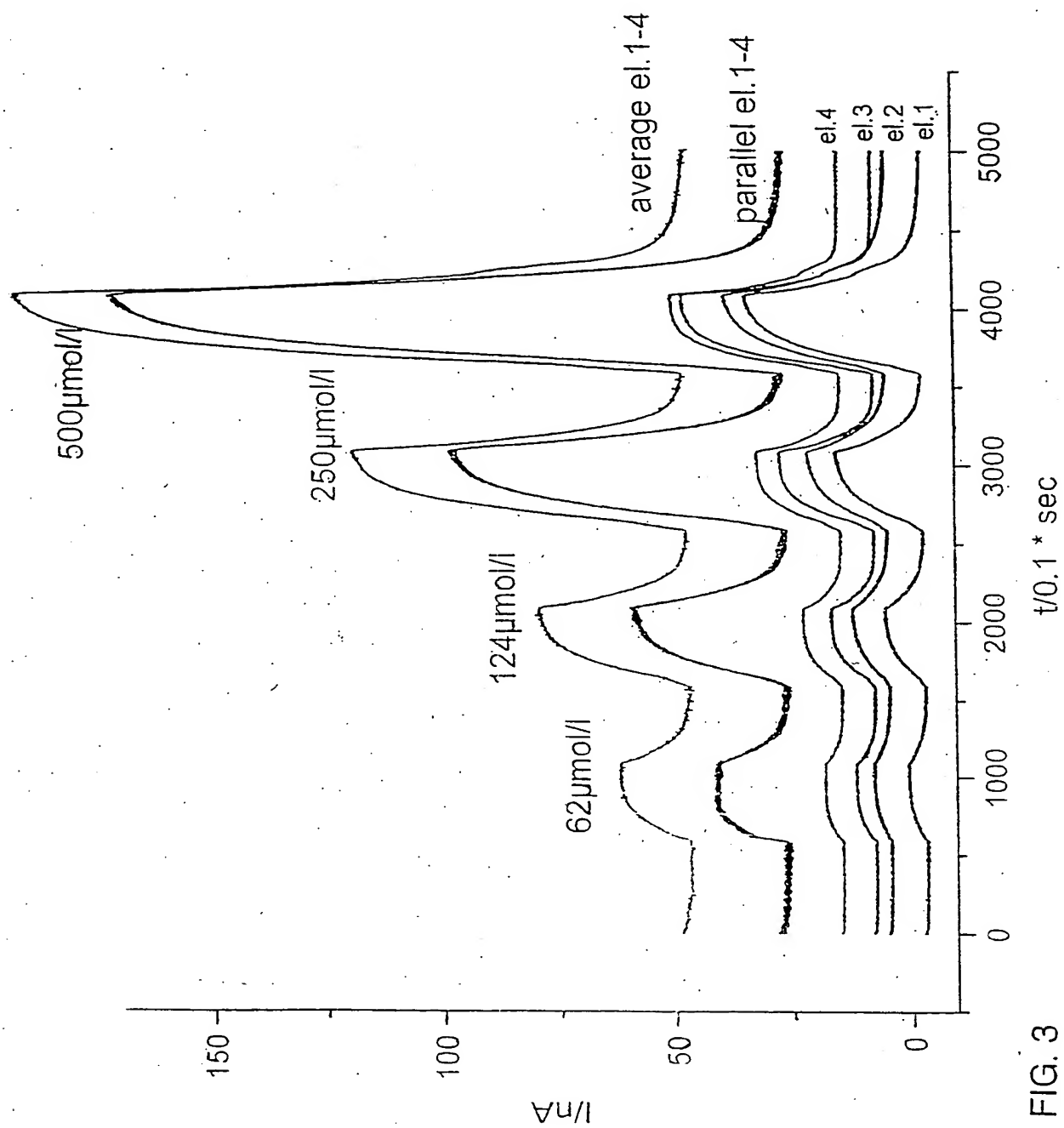


FIG. 3

BEST AVAILABLE COPY

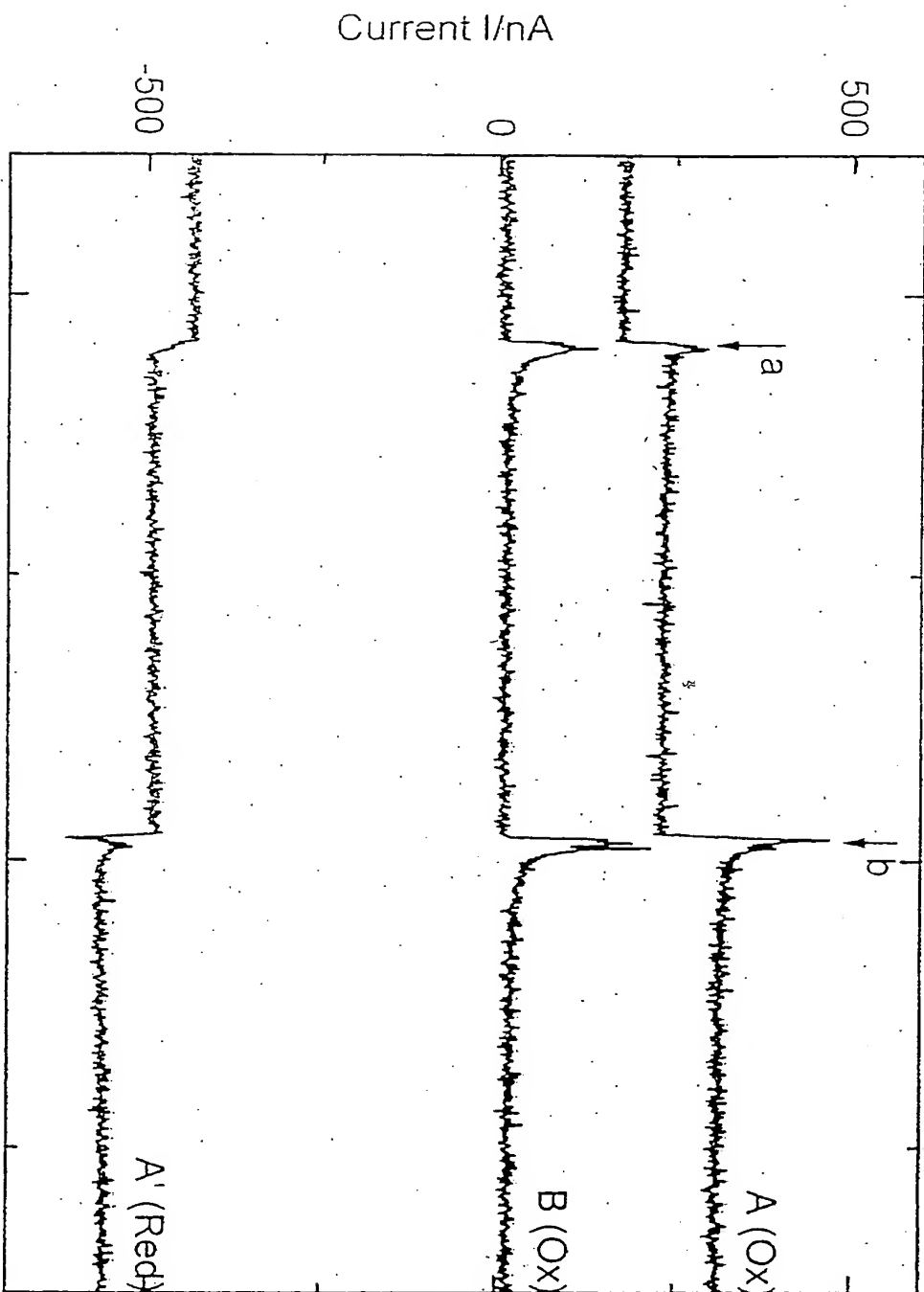


Fig. 4